

Fibromyalgiaa sairastavien henkilöiden kudoshappeutuminen ja verenkiertovasteet liikuntasuorituksen aikana

Juha-Matti Halonen, Lääketieteen kandidaatti

Helsingin yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta

juha-matti.halonen@helsinki.fi

Helsinki, 13.2.2020

Tutkielma

Ohjaaja Juha Peltonen

Helsingin yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department	
Tekijä – Författare – Author Juha-Matti Halonen			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Fibromyalgiaa sairastavien henkilöiden kudoshappeutuminen ja verenkiertovasteet liikuntasuorituksen aikana			
Oppiaine – Läroämne – Subject			
Työn laji – Arbetets art – Level		Aika – Datum – Month and year Helmikuu 2020	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 19
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Tutkimuksessa selvitetään, poikkeavatko fibromyalgiaa sairastavien henkilöiden hengitys- ja verenkiertovasteet terveistä henkilöistä nousevatehoisen pyöräilysuorituksen aikana. Tutkimuksessa oli kahdeksan fibromyalgiaa sairastavaa naista ja seitsemän tervettä verrokkia.</p> <p>Tutkimus suoritettiin edeltävästi esitetolomakkein, jonka jälkeen tehtiin laaja lääkärin tutkimus ennen varsinaista koeasetelmaa. Maksimaalisella polkupyöräergometritestillä selvitettiin koehenkilöiden suorituskkyä sekä rasitusvasteita hengityskaasuanalysaattorin, impedanssikardiografian ja lähi-infrapunaspektroskopian avulla.</p> <p>Fibromyalgiaa sairastavien henkilöiden maksimaalinen suorituskky polkupyöräergometritestissä oli merkittävästi verrokkeja alhaisempi (110 ± 16 W vs. 151 ± 21 W, $P < 0.01$). Fibromyalgiaa sairastavien henkilöiden niin absoluuttinen (21.8 ± 6.1 ml/kg/min vs. 27.0 ± 3.6 ml/kg/min) kuin myös rasvattomaan painoon suhteutettu maksimaalinen hapenottokyky olivat merkittävästi alhaisempia kuin verrokeilla (32.2 ± 6.7 ml/kg FFM/min vs. 39.2 ± 4.0 ml/kg FFM/min, $P < 0.05$).</p> <p>Fibromyalgiaa sairastavien henkilöiden kudosten happeutumisessa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja verrokkiryhmään nähden ($P < 0.05$). Kudosten saturaatioindeksi (TSI (%)) oli alhaisempi kuormituksen aikana levossa olevan yläraajalihaksen (m. biceps brachii) ja aivojen otsalohkon alueella fibromyalgiaa sairastavilla. Työskentelevässä jalkalihaksessa (m. vastus lateralis) vastaava ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä, mutta viitteitä alenemasta havaittiin. Kudosten saturaatioindeksin kuvattaessa happeutuneen hemoglobiinin määrää kudoksissa voidaan epäillä, että fibromyalgiaa sairastavilla ja verrokeilla on eroja kudosten happeutumisessa. Lisäksi sydämen minuuttitilavuuden ja hapenottokyvyn suhteen ($\Delta CO/\Delta VO_2$) käyrä oli jyrkempi fibromyalgiapotilailla ($\beta = 7.98$) kuin verrokkiryhmällä ($\beta = 6.08$), viitaten voimakkaampaan minuuttitilavuuden nousuun VO_2:n noustessa ($P < 0.05$).</p> <p>Erot hengitys- ja verenkiertovasteissa ryhmien välillä viittaavat siihen, että fibromyalgia assosioituu erityisesti perifeerisen hapenkuljetuksen ongelmiin. Lisätutkimusta kuitenkin tarvitaan selvittämään, miksi suorituskvyssä ja kudosten happeutumisessa on merkittäviä eroja fibromyalgiaa sairastavien henkilöiden ja verrokkien välillä.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Fibromyalgia, Rasituksen sietokyky, Oksihemoglobiinit, Kyselylomakkeet, Poikkijuovainen lihas			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helda			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Sisällysluettelo

1 Johdanto.....	1
2 Kirjallisuuskatsaus.....	1
3 Tutkimuksen tavoitteet.....	2
4 Tutkimusaineisto.....	2
5 Tutkimusmenetelmät.....	3
6 Tulokset.....	6
7 Pohdinta.....	13
8 Johtopäätökset.....	15
Lähdeluettelo.....	15

1 Johdanto

Fibromyalgia (FM) on yleinen sairaus, jonka taudinkuvaan kuuluu pitkään jatkunutta, laaja-alaista kipua ja särkyä eri puolilla kehoa ja lisäksi kipua riittävän usealla spesifillä alueella sormin painaessa (1,2). Sairauteen liitetään usein kuitenkin myös kuuluvaksi muun muassa unihäiriöitä, mielialaongelmia ja väsymystä. (1,2)

Kuitenkin taudin patofysiologiset mekanismit, hoito ja moninaiset oireet ovat monin osin epäselviä ja sairauden luokittelu on täten epätarkkaa ja usein käsitelläänkin oireyhtymänä (1). Tästä syystä tarvitaan laajasti lisää tutkimusta aiheesta, jotta tätä sairautta pystytään ymmärtämään ja hoitamaan nykyistä paremmin.

Tämä tutkimus pohjautuu aiempiin tutkimuksiin liikunnan vaikutuksesta potilaiden oireisiin ja mahdollisiin poikkeavuuksiin lihaskudoksen fysiologiassa (3,4,5,6). Aiheesta on useampia tutkimuksia pienillä potilasmäärillä, ja tutkimuksissa on pääsääntöisesti tutkittu lähinnä potilaiden aineenvaihduntaa, aerobista kapasiteettia sekä verenkierron vastetta lihaskuormituksen aikana tai pidemmän harjoittelujakson jälkeen (3-7). Tarkempia tutkimuksia, joissa tutkittaisiin lähi-infrapunaspektroskopian (NIRS) avulla lihasten ja aivokudoksen happeutumista rasituksen aikana (7), on huomattavan vähän, ja tarvitaan lisätutkimusta sen selvittämiseen, mikä rooli lihasiskemialla ja mahdollisella poikkeavalla mikroverenkierrolla ja hapenkulutuksella lihaksissa on FM-potilailla.

2 Kirjallisuuskatsaus

FM on yleisintä keski-ikäisillä ja sitä vanhemmilla naisilla. Arvioiden mukaan tautia sairastaa kahdesta viiteen prosenttia väestöstä eri tutkimusten mukaan. Lapsilla ja nuorilla se on verrattain harvinainen. (8,9)

FM sairautena on jo pitkään tiedossa ollut sairaus (10,11), mutta vasta 1900-luvun lopulla ensimmäiset tieteelliset tutkimukset osoittivat siihen selkeästi assosioituvat kipupisteet todellisiksi. Vuonna 1990 The American College of Rheumatology (ACR) kirjoitti ensimmäisen ohjesäännön tämän sairauden diagnosoimiseksi. (1)

FM:n syytä ei tiedetä, eikä tällä hetkellä sairauteen ole spesifistä, parantavaa hoitoa kehitetty (10-14). Geneettiset tekijät ilmeisesti ovat jossain määrin monitekijäisinä muuttujina mukana sairauden synnyn todennäköisyydessä (15-18). Lisäksi elämäntavat näyttäisivät vaikuttavan merkitsevästi niin sairauden syntyyn kuin myös sen oireiden vaikeuteenkin (19-22). Kattavia tutkimuksia aiheesta on kuitenkin rajallinen määrä, ja potilaiden diagnosoiminen on vaikeaa ja siten puutteellista. Lisäksi diagnosointikriteerit ovat monitulkintaisia, joten hyvin laajakirjoisia potilasaineistoja syntyy vaikuttaen hankaloittavasti alan tutkimustyöhön.

3 Tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena on tutkia, poikkeako fibromyalgiaa sairastavien ihmisten lihasten happeutumisen terveistä verrokeista ja voisiko tämä selittää näiden ihmisten huonompaa aerobista kapasiteettia. Lisäksi tavoitteena on tutkia, onko aerobisen suorituskyvyn ja sydämen minuuttitulavuuden välillä eroja terveisiin verrokkeihin nähden.

Tavoitteena on selvittää tilannetta, koska tulokset voisivat osaltaan selittää aiempien tutkimusten löydöksiä, joiden mukaan potilaiden lihasten aineenvaihdunta, fyysinen kunto sekä absoluuttinen hapenottokyky ovat mahdollisesti heikompia kuin terveillä verrokeilla (23-25). Lisäksi tutkimus voi antaa uusia viitteitä sairauden patofysiologisista mekanismeista, jotka ovat toistaiseksi vielä epäselviä.

4 Tutkimusaineisto

Tutkimukseen osallistui 15 vapaaehtoista koehenkilöä. Kahdeksan heistä oli fibromyalgiaa sairastavia, jotka oli rekrytoitu vuoden 2016 alkupuolella Helsingin kipupoliklinikalla käyneiden fibromyalgiaa sairastavien potilaiden joukosta. Fibromyalgia oli todettu ACR:n kriteerien mukaan. Seitsemän tutkimuksen koehenkilöä

oli iältään ja antropometrisesti vastaavia terveitä kontrollihenkilöitä. Koehenkilöt olivat tupakoimattomia, perussairauksina kahdella oli hoitotasapainossa oleva astma, lisäksi yhdellä tutkimushenkilöllä oli pyöräilysuoritukseen vaikuttamaton nivelrikko, kahdella oli hormonikorvaushoito ja yhdellä verenpainetautiin lääkitys, joka ei ollut beetasalpaaja, ja yhdellä kilpirauhasen vajaatoiminta, joka oli hoitotasapainossa tyroksiini-lääkityksellä. Yhdellä oli siitepölyallergia ja siihen tarvittaessa oleva lääkitys. Muita tutkimuksen kannalta merkittäviä sairauksia ei todettu. Jokainen koehenkilö antoi kirjallisen suostumuksen osallistumisestaan tähän tutkimukseen.

5 Tutkimusmenetelmät

Tutkimushenkilöt kävivät kerran tutkimuslaboratoriossa, jossa samalla kertaa tehtiin kaikki tutkimukset. Tutkimukset jakautuivat tammikuun ja toukokuun 2016 väliselle ajalle. Aluksi potilaat saivat täytettäväkseen esitietolomakkeet, jonka jälkeen koehenkilöiltä mitattiin perussuureina pituus, paino, painoindeksi, vyötärön ympäryys, lantion ympäryys ja vyötärö-lantio-suhde. Lisäksi tutkittavilta kysyttiin päivittäisen vapaa-ajan aktiivisuuden määrä (LTPA). Kehonkoostumus mitattiin bioimpedanssimenetelmällä (InBody 720; Biospace Co., Ltd., Seoul, South Korea), jossa tarkasteltiin erityisesti rasvatonta massaa, lihasmassaa ja rasvaprosenttia. NIRS-antureiden kohdalla olevaa rasvakudoksen paksuutta ei erikseen mitattu, vaan anturit säädettiin tutkimushetkellä jokaisen potilaan kohdalla erikseen optimaalisen informaation saamiseksi.

Levossa ennen suoritusta tutkittiin 12-kanavainen EKG, mitattiin verenpaine ja tehtiin spirometriatutkimus (Medikro Spiro 2000; Medikro Oy, Kuopio, Finland). Lisäksi suoritettiin lääkärin tutkimus varmistaen koehenkilöiden kelpoisuus maksimaaliseen polkupyörätestiin. Hengitys- ja verenkiertoelimistön kuormituksessa käytettiin laitteistona polkupyöräergometria.

Testi alkoi viiden minuutin paikallaan ololla pyörän päällä, ja jatkui siitä viiden minuutin polkemisella vastuksettomasti (nolla wattia), josta saatiin perustaso vastemuuttujille. Suoritus oli nousevaportainen testi, jossa yksi porras oli 25W suuruinen ja kestoltaan

kolme minuuttia vastemuuttujien vakiintumisen varmistamiseksi kuorman aikana. Testi jatkui koehenkilön polkemisella aina tahdonalaiseen uupumiseen asti.

Koehenkilöiden hengitystä suorituksen aikana mitattiin hengityskaasuanalysaattorilla (Triple V; Jaeger Mijnhardt, Bunnik, The Netherlands). Ulos- ja sisään hengitetyt kaasut tutkittiin (O₂, N₂, and Ar by mass spectrometry (AMIS 2000; Innovision A/S, Odense, Denmark) mitattavina suureina O₂, CO₂ ja N₂.

Sydämen sykettä ja sähköistä toimintaa monitoroitiin EKG:llä (PowerLab; ADInstruments, Oxford, United Kingdom). Sydämen toimintaa mitattiin erillisellä impedanssi-kardiografia-laitteella (ICG) (PhysioFlow; Manatec Biomedical, Paris, France). Tällä mitattiin laskennallista sydämen iskutilavuutta (SV) ja tämä yhdistettynä sydämen sykkeeseen oli mahdollista laskea sydämen minuuttitulavuus. Myös loppudiasistolinen tilavuus (EDV) ja ejektiofraktio saatiin tätä kautta. Systolinen ja diastolinen verenpaine mitattiin automaattimittarilla (Tango+; SunTech Medical, Morrisville, NC) oikeasta olkavarresta levossa sekä jokaisen kuorman lopussa. Tämä tieto syötettiin ICG-laitteistoon, jota kautta saatiin laskettua keskimääräinen valtimopaine (MAP) ja arvio systeemisestä verenkierron vastuksesta (SVR). ICG-laitteen tiedot keskiarvoistettiin 15 sekunnin intervaleihin, myöhemmissä tuloksissa käytettiin viimeisen 30 sekunnin keskiarviota kuorman lopusta. Valtimoveren happisaturaatiota (SpO₂) mitattiin oikean käden sormesta sormimittarilla (Nonin 9600; Nonin Medical, Inc., Plymouth, MA) ja lisäksi mitattiin subjektiivista väsymyksen astetta Borgin asteikolla 6-20 (RPE-asteikko) jokaisen kuorman lopussa.

Kehon valtimoiden ja laskimoiden happisisältötasoa kuvaavat CaO₂ ja CvO₂. Näiden erotuksella voidaan kuvata, kuinka paljon happea poistuu verenkierrosta kapillaariverisuonien kautta kudosten käyttöön. Koko kehon valtimo-laskimo O₂-erolle käytettiin Fickin lakia: $C(a-v)O_2 \text{ (ml O}_2\text{/100ml verta)} = VO_2/CO$, jossa VO₂ on keuhkojen O₂-saanti.

Ryhmien vertailussa EDV, SV ja CO ja SVR yhtenäistettiin koehenkilöiden rasvattomalla painolla (FFM, fat free mass) minimoidakseen koehenkilöiden kehonkoostumuksen erot vaikuttimina näihin muuttujiin. Näin saatiin vastaavat arvot EDV_i, SV_i, CO_i ja SVR_i.

Lihasten ja aivojen happeutumista mitattiin käyttämällä jatkuva-aaltoista NIRS-laitteistoa (Oxymon Mk III near infrared spectrophotometer; Artinis Medical Systems, Zetten, The

Netherlands). Yhtenä vertailulihaksena käytettiin pyöräilyssä hyvin aktiivisena toimivaa *Musculus vastus lateralis* (26) oikeassa jalassa, jonka kohdalle iholle NIRS-anturi kiinnitettiin noin keskikohtaan reittä, poikittain pitkittäissuuntaan nähden lihasta. Anturi kiinnitettiin kaksipuolisella teipillä ihoon ja lisäksi ympäröitiin elastisella teipillä. Toinen vertailukohta oli oletusarvoisesti hyvin passiivisena toimiva lihas pyöräilyssä, *Musculus biceps brachii* (27) yläraajassa, jossa toimittiin vastaavasti. Lisäksi koehenkilöitä pyydettiin kuormituksen aikana pitämään oikeaa kättä mahdollisimman rentona, eikä puristamaan ohjaustankoa turhaan. Täten pystyimme melko varmasti toteamaan, että tämä kyseinen lihas on passiivinen aktiivisen pyöräilysuorituksen aikana. Kolmas mittalaite sijoitettiin päähän, optodit laitettiin oikean frontaalikorteksin alueelle, noin kahden senttimetrin verran kulmakarvojen yläpuolelle ja mahdollisimman lateraalisesti poikittain pitkittäiseen aivojen fissuuraan nähden. Prefrontaalinen assosiaatioalue sijaitsee tämän alueen kärjessä ja se on siitä mielenkiintoinen, että aiempien tutkimusten (28-32) mukaan se yhdistetään vapaaehtoisen liikkumisen suunnitteluun, motorisen toiminnan säätelyyn, ja se voi myötävaikuttaa päätökseen lopettaa liikkuminen.

NIRS-laite sisältää yhden vastaanottavan ja kolme lähettävää optodia, jotka toimivat 765nm ja 860nm taajuuksilla. Laitteisto keräsi tietoa 10Hz taajuudella. Optodien väli säädettiin 35mm ja 50mm välille mahdollistamaan mahdollisimman hyvä signaalin laatu ennen tutkimuksia, mikä tarkistettiin vielä tutkimuksen alkaessa. Tätä jatkuvaa mittausta käytettiin ajantasaiseenoksi- ($\Delta[\text{O}_2\text{Hb}]$), deoksi- ($\Delta[\text{HHb}]$), ja kokonaishemoglobiinin ($\Delta[\text{tHb}]$) konsentraatioiden muutoksen arviointiin ($\Delta\mu\text{M}$) perustasosta. Kudosten saturaatioindeksi (TSI (%)) saatiin kaavalla $\Delta[\text{O}_2\text{Hb}]/\Delta[\text{tHb}] \times 100 \%$. Valon kulkema matka arvioitiin (Differential path length factor, DPF), arvoina käytettiin jalassa 5.51, kädessä 4.16 ja päässä 6.61 (33). Saatu data keskiarvoistettiin yhden sekunnin intervaleihin ja tasattiin ajan suhteen muihin muuttujiin. Tuloksista vielä erikseen otettiin jokaisen kuorman viimeisen 30 sekunnin keskiarvo jokaisen erillisen anturin tuloksille. Lähtötasona käytettiin vastuksettomien polkemisten 30 sekunnin keskiarvoa. Tämä sen takia, että jos lähtöarvoksi otettaisiin lepotilanne, lihaspumppujen aktivaatio saisi aikaan verenvirtauksen lihaksista kohti sydäntä lihastyön alkaessa. Tämän oletetaan aiheuttavan nopean hetkittäisen muutoksen NIRS-tuloksissa (34).

Tilastollinen analyysi suoritettiin käyttämällä SPSS:n versiota 24 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Tuloksien normaalijakautuneisuutta testattiin Shapiro-Wilk-testillä ja tutkimusryhmien erojen

merkitsevyyttä arvioitiin kahden riippumattoman otoksen t-testillä tai Mann-Whitney U –testillä pienen otoskoon vuoksi. Toistomittausten varianssianalyysiä käytettiin tulosten tarkastelussa vertailtaessa hapetusarvojen muutoksia ja veren virtausta kuormakohtaisesti. Tilastollisesti merkitsevä arvo pidettiin $P < 0.05$ ja kaikki tulokset ilmaistiin keskiarvoina \pm keskihajonta (SD).

6 Tulokset

Tutkimushenkilöitä kuvaavat ominaisuudet

Tutkimushenkilöiden antropometriikkaa ja lepospirometrian arvoja on esitetty taulukossa 1. Tutkimusryhmät eivät eronneet iältään tai kehonkoostumukseltaan toisistaan. Spirometriatutkimuksessa ryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja.

Taulukko 1. Antropometriset ja kehon koostumusta kuvaavat mittaukset

Muuttujat	Fibromyalgia (n = 8)	Kontrolli (n = 7)	P
Ikä (v)	55.5 \pm 4.2	52.7 \pm 3.5	0.188
Paino (kg)	69.6 \pm 20.8	69.5 \pm 8.5	0.992
Pituus (cm)	164.3 \pm 5.4	168.2 \pm 3.2	0.122
Vyötärö-lantio-suhde	0.86 \pm 0.08	0.79 \pm 0.46	0.090
BMI (kg/m ²)	25.6 \pm 6.5	24.6 \pm 2.9	0.715
FFM (kg)	45.1 \pm 7.0	47.6 \pm 4.3	0.430
BSA (m ²)	1.77 \pm 0.28	1.82 \pm 0.15	0.687
Rasvaprosentti (%)	33.1 \pm 8.4	31.1 \pm 6.0	0.515
FVC (L)	3.4 \pm 0.4	3.65 \pm 0.30	0.208
FVC (%)	99.8 \pm 11.0	99.29 \pm 11.34	0.937
FEV1 (L)	2.6 \pm 0.3	2.89 \pm 0.29	0.135
FEV1 (%)	95.4 \pm 7.2	97.57 \pm 11.65	0.664

Tulokset ovat keskiarvoja \pm keskihajonta.

BMI, painoindeksi; FFM, rasvaton paino; BSA, kehon pinta-ala; FVC, nopea vitaalikapasiteetti; FEV1, uloshengityksen sekuntikapasiteetti.

Hengitys- ja verenkiertoelimistön vasteet rasituksessa

Hengitys- sekä verenkiertoelimistön vasteet suhteessa työn tehoon (W) ovat esitetty kuvaajassa 1. Ryhmien väliset muutokset vastemuuttujissa maksimisuorituksen aikana on esitetty taulukossa 2.

Maksimisuorituksen tuloksista selviää, että FM-ryhmä lopetti merkitsevästi alhaisemmalla tasolla polkemisen kuin kontrolliryhmä. Ero säilyi merkitsevästi myös, kun maksimitheon suhteutti henkilöiden rasvattomaan painoon. Tämän lisäksi absoluuttinen hapenotto (VO₂max) oli merkitsevästi huonompi fibromyalgiaa sairastavilla henkilöillä, samoin rasvattomaan painoon suhteutettuna suhteellinen hapenotto oli merkitsevästi heikompaa tällä ryhmällä. Viitteitä oli myös, että fibromyalgiaa sairastavien ventilaatio oli heikompaa kuin kontrolliryhmällä (P=0.064).

Maksimirasituksessa hengitysosamäärän (RER) (1.17 ± 0.05 vs. 1.13 ± 0.36 , P=0.097) ja RPE:n (17.0 ± 2.5 vs. 18.4 ± 1.1 , P=0.190) osalta ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa, viitaten siihen, että molemmat ryhmät tekivät samalla tavalla maksimimaalisen suorituksen testin aikana. Eroa ei ryhmien välillä ollut veren happisaturaatiossa ja se pysyi molemmilla koko suorituksen ajan hyvällä tasolla.

Suorituksen aikaisista tuloksista oli havaittavissa molemmissa ryhmissä samansuuntaisia muutoksia HR-, SV_i-, CO_i-, MAP- ja SVR_i-arvoissa tehon funktiona eikä merkitsevää eroa ollut myöskään maksimirasituksen aikaisissa HR-, SV_i-, CO_i-, SVR_i-, CPO_i- ja MAP-arvoissa eikä myöskään systolisessa tai diastolisessa verenpaineessa.

Taulukko 2. Työn teho ja sydän- ja hengityselinten vasteet maksimaalisessa rasituksessa

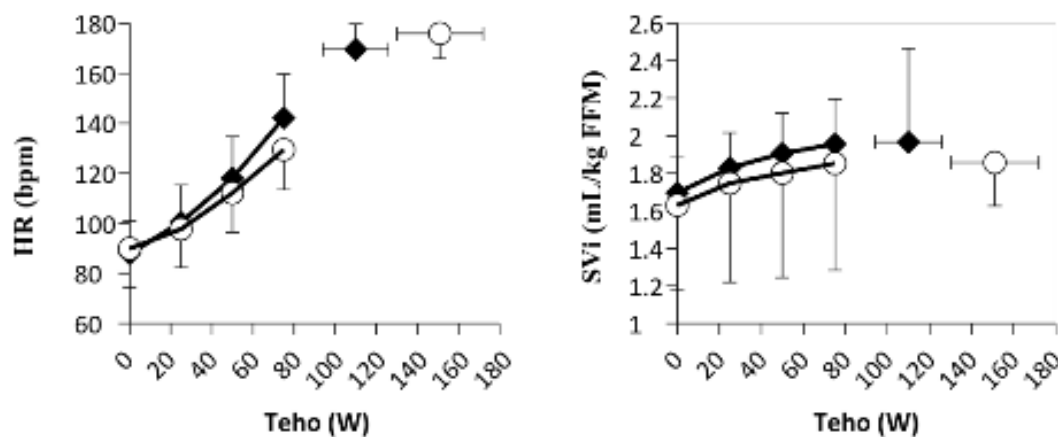
Muuttujat	Fibromyalgia (n = 8)	Kontrolli (n = 7)	P
Työn teho (W)	110 ± 16	151 ± 21	0.001
Työn suhteellinen teho (W/kg FFM)	2.47 ± 0.40	3.17 ± 0.28	0.002
VO ₂ max (L/min)	1.43 ± 0.25	1.87 ± 0.28	0.007
VO ₂ max (mL/min/kg)	21.8 ± 6.1	27.0 ± 3.6	0.071
VO ₂ max (mL/min/kg FFM)	32.2 ± 6.7	39.2 ± 4.0	0.032
Ventilaatio (L/min)	69.1 ± 14.9	84.7 ± 14.9	0.064
RER	1.17 ± 0.05	1.13 ± 0.36	0.097
RPE	17.0 ± 2.5	18.4 ± 1.1	0.190
SpO ₂ (%)	97 ± 1	97 ± 1	0.895
HR (min ⁻¹)	168 ± 11	176 ± 10	0.242
SV (mL)	87.9 ± 13.1	87.9 ± 20.0	0.999

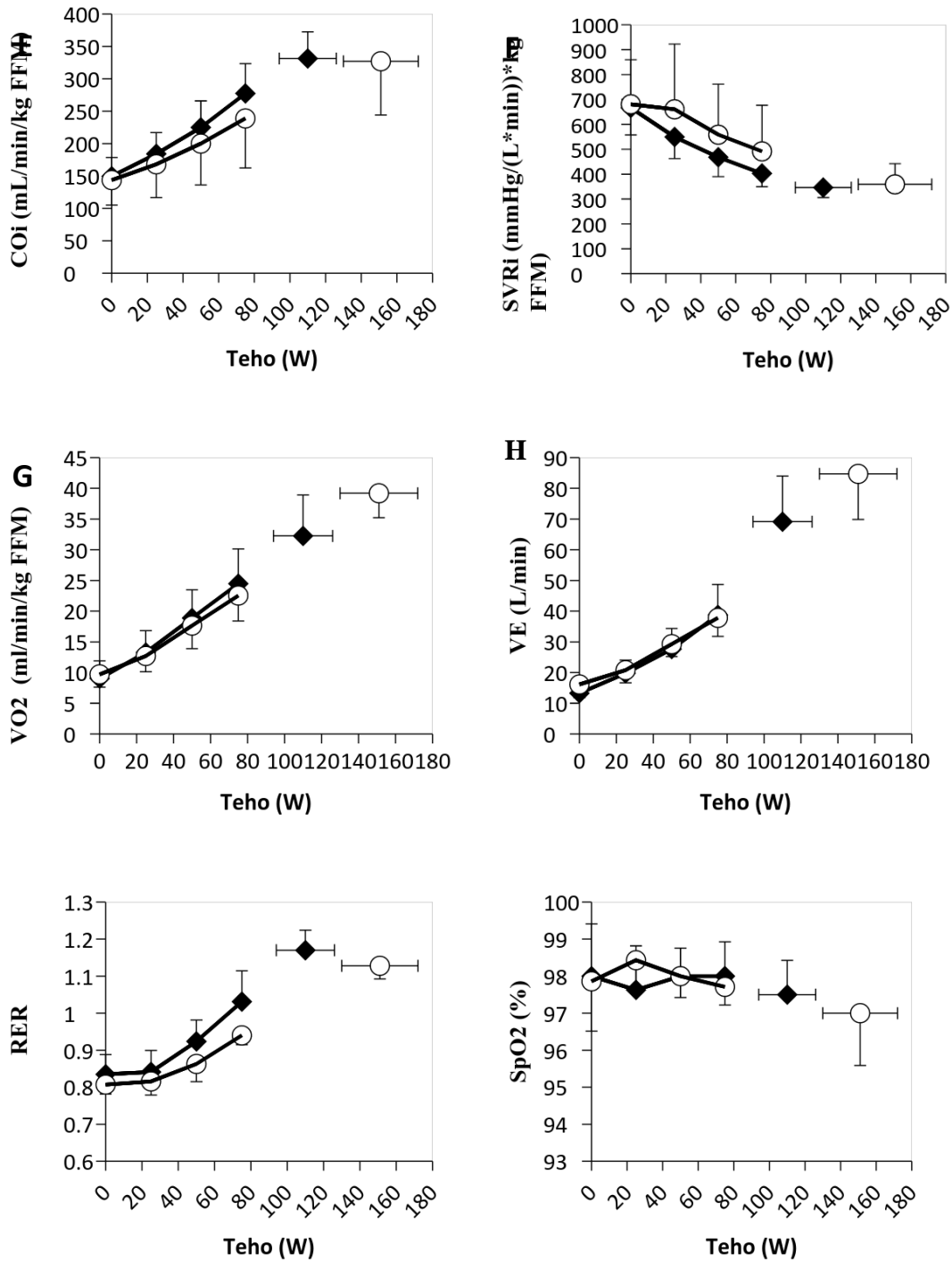
SV _i (mL/kg FFM)	1.97 ± 0.23	1.86 ± 0.43	0.544
CO (L/min)	14.8 ± 2.2	15.5 ± 3.7	0.682
CO _i (mL/min/kg FFM)	331 ± 41	327 ± 83	0.905
Systolinen verenpaine (mmHg)	177 ± 27	185 ± 19	0.510
Diastolinen verenpaine (mmHg)	93 ± 8	86 ± 13	0.210
MAP (mmHg)	121 ± 10	119 ± 7	0.676
SVR (mmHg/(L*min))	7.73 ± 0.71	7.54 ± 1.59	0.772
SVR _i (mmHg/(L*min))*kg FFM	346 ± 40	359 ± 83	0.716
CPO (W)	3.99 ± 0.87	4.08 ± 1.02	0.859
CPO _i (W/kg FFM)	0.89 ± 0.15	0.86 ± 0.23	0.793

Tulokset ovat keskiarvoja ± keskihajonta

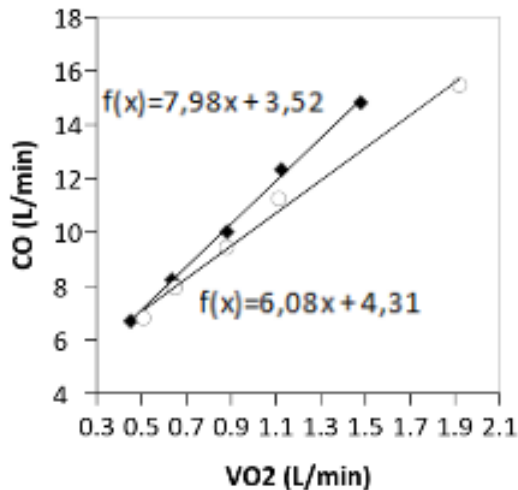
VO₂ max, maksimaalinen hapenottokyky, absoluuttinen, painoon suhteutettu ja rasvattomaan painoon suhteuttuna; RER, hengitysosamäärä; RPE, koettu rasituksen taso; SpO₂, happisaturaatio; HR, syketaaso; SV, systolinen iskutilavuus, myös rasvattomaan painoon suhteuttuna; CO, sydämen iskutilavuus, myös rasvattomaan painoon suhteuttuna; MAP, keskivaltimoverenpaine; SVR, systeeminen verisuoniston vastusindeksi, myös rasvattomaan painoon suhteuttuna; CPO, sydämen pumppausteho, myös rasvattomaan painoon suhteutettuna.

Kuvaaja 1. Sydän- ja verenkiertoelimistön vasteet nousevatehoisessa rasituksessa työn tehon funktiona. Fibromyalgiaa sairastavat (n=8) kuvattu mustilla vinoneliöillä, kontrollihenkilöt (n=7) valkoisilla palloilla: Syke (HR), sydämen iskutilavuusindeksi (SV_i), sydämen minuuttitilavuusindeksi (CO_i), systeeminen verisuoniston vastusindeksi (SVR_i), sydämen hapenottokykyindeksi (VO₂), ventilaatio (VE), hengitysosamäärä (RER) sekä happisaturaatio (SpO₂) työn tehon mukaan. Työn kuormat kuvaajissa vastukseton polkeminen (0W), 25W, 50W ja 75W sekä keskiarvoistettu maksimiteho.





Kuvaaja 2. Lineaariset funktiot sydämen minuuttitilavuuden (CO) ja hapenottoyvyn (VO_2) kuvaajana käyttäen lineaarista regressioanalyysiä. Mustat vinoneliöt FM sairastavia ($n=8$), valkoiset pallot kontrollihenkilöitä ($n=7$). Datapisteet ovat keskiarvostettuina vastukseton polkeminen (0W), 25W, 50W, 75W ja maksimikuorma. $\Delta CO/\Delta VO_2$ -käyrä on jyrkempi FM-potilailla ($\beta = 7.98$) kuin kontrolliryhmällä ($\beta = 6.08$), $p=0.024$.

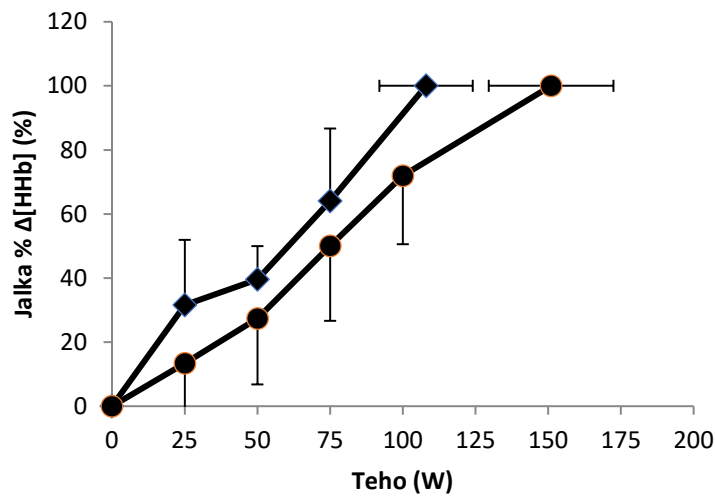


Lihasten ja aivojen happeutuminen ja veren virtaus

Kuormituksen aikaisten lihasten happeutumisen muutos on esitetty kuvaajissa 3. ja 4. Työskentelevän jalkalihaksen deoksihemoglobiinitaso ([HHb]) nousi tasaisesti ennen maksimisuoritusta, jossa kaikilla tutkittavilla oli suurin deoksihemoglobiinipitoisuus jalkalihaksessa. Yläraajanlihaksen [HHb] nousi selvemmin, alun tasannevaiheen jälkeen havaittiin kohti maksimisuoritusta selkeä nousu. Ryhmien välillä ei ollut tilastollista eroa, mutta viitettä oli yksittäisten kuormien kohdalla eroista, joka toistui sekä yläraaja- että jalkalihaksen kuormissa. Maksimivaiheen merkitsevään eroon ei ollut viitettä. Aivojen osalta oksihemoglobiini (HHbO₂) pysyi melko vakaana koko suorituksen aikana, [HHb] nousi lievästi suorituksen aikana. Kokonaishemoglobiinissa (tHb) merkittävää muutosta ryhmien välillä ei ollut. Happisaturaatio systeemisessä verenkierrossa suorituksen aikana pysyi molemmissa ryhmissä samankaltaisena.

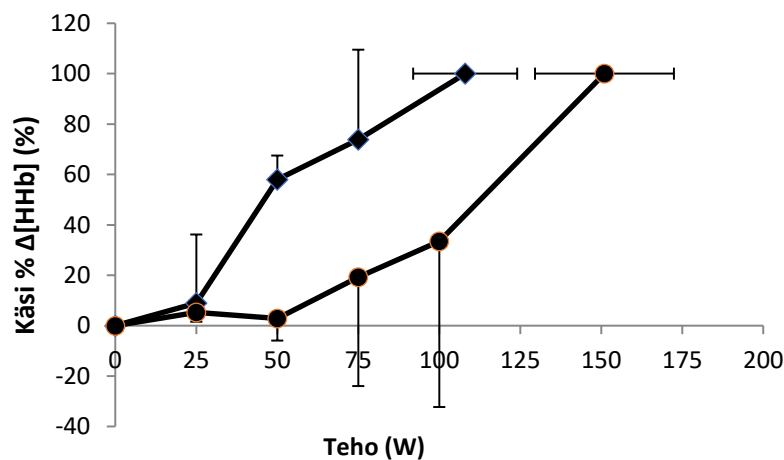
Kudosten saturaatioindeksin (TSI) muutokset kuormitusten aikana on esitetty kuvaajassa 5. Työskentelevän jalkalihaksen TSI pysyi varsin tasaisena koko suorituksen aikana, eikä tilastollista eroa ryhmien välillä ollut. Levossa olevan yläraajalihaksen osalta TSI -kuvaajien muoto ryhmien välillä olivat hyvin samanlaisia, jossa alkuvaiheessa TSI pysyy varsin tasaisena tai laskee maltillisesti, mutta maksimirasituksen aikana lähtee selvempään laskuun. Fibromyalgiaa sairastavien ryhmässä lähtötaso oli alhaisempi ja suuntaus rasituksen edetessä pysyi ennallaan. Ero oli tilastollisesti merkitsevä kontrollihenkilöihin nähden kaikilla tehoalueilla. Aivojen osalta TSI -käyrän muoto oli ryhmien välillä samankaltainen, eikä rasituksen edetessä TSI:ssa tapahtunut merkittävää muutosta, ei edes maksimirasituksen aikana. Fibromyalgiaa sairastavilla oli kuitenkin jo

lähtötilanteessa alhaisempi TSI aivojen alueella ja ero säilyi koko suorituksen ajan varsin vakana. Erot olivat tilastollisesti merkitseviä kaikilla tehoalueilla.



Kuvaaja 3. Työtä tekevän jalkalihaksen deoksihemoglobiinin muutos tehon funktiona. Mustat vinoneliöt FM sairastavia (n=7), mustat pallot kontrollihenkilöitä (n=7). Datapisteet ovat keskiarvostettuina vastukseton polkeminen (0W), 25W, 50W, 75W ja maksimikuorma. Lisäksi Kontrollihenkilöiden osalta on haivantopisteenä 100W teho. P-arvot eri kuormilla: 25W: 0.053, 50W: 0.073, 75W: 0.366

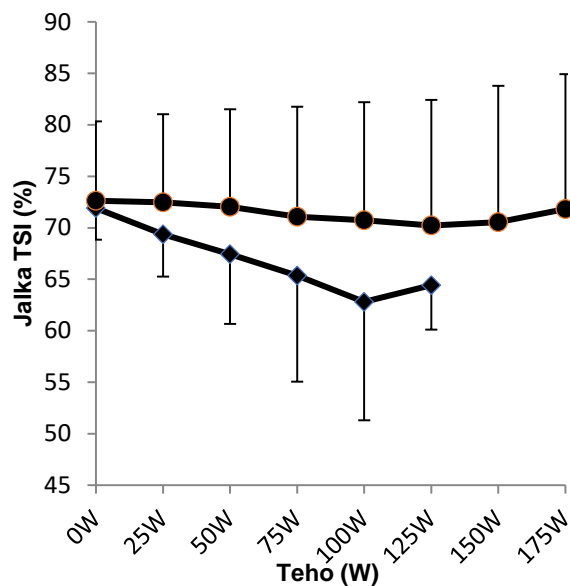
Kuvaaja 4. Levossa olevan yläraajalihaksen deoksihemoglobiinin muutos tehon funktiona. Mustat vinoneliöt FM sairastavia (n=7), mustat pallot kontrollihenkilöitä (n=7). Datapisteet ovat keskiarvostettuina vastukseton polkeminen (0W), 25W, 50W, 75W ja maksimikuorma. Lisäksi Kontrollihenkilöiden osalta on haivantopisteenä lisäksi 100W teho. P-arvot eri kuormilla: 25W: 0.259, 50W: 0.053, 75W: 0.138



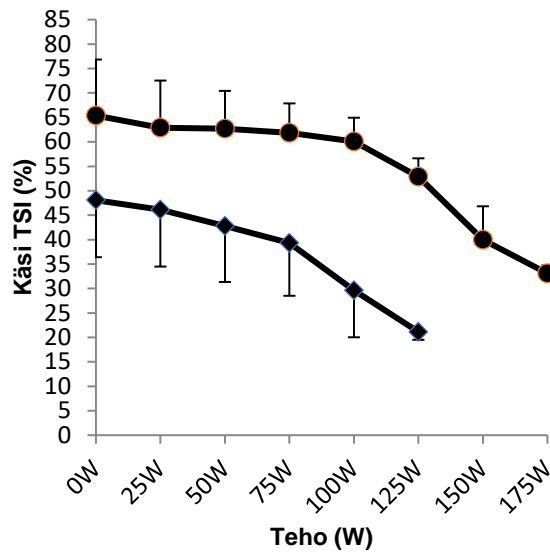
Aivojen osalta deoksihemoglobiinin tulokset olivat ristiriitaisia. FM sairastavien henkilöiden aivojen deoksihemoglobiini pysyi pitkään tasaisena, ja loppua kohden nousi. Kontrollihenkilöiden aivojen deoksihemoglobiini sitä vastoin suurimmalla osalla laski lähtötasosta eikä noussut lopussakaan lähtötasoa ylemmäs. Keskihajonnat olivat sen verran suuria, ettei kuvaajan piirtäminen ole mielekäästä, mahdollisesti pienestä otoskoosta johtuen.

Kuvaaja 5. TSI muutokset kuormituksen aikana tehon funktiona. Mustat vinoneliöt FM sairastavia (n=7), mustat pallot kontrollihenkilöitä (n=7). Datapisteet ovat keskiarvostettuina vastukseton polkeminen (0W), 25W, 50W, 75W, 100W, 125W, 150W ja 175W.

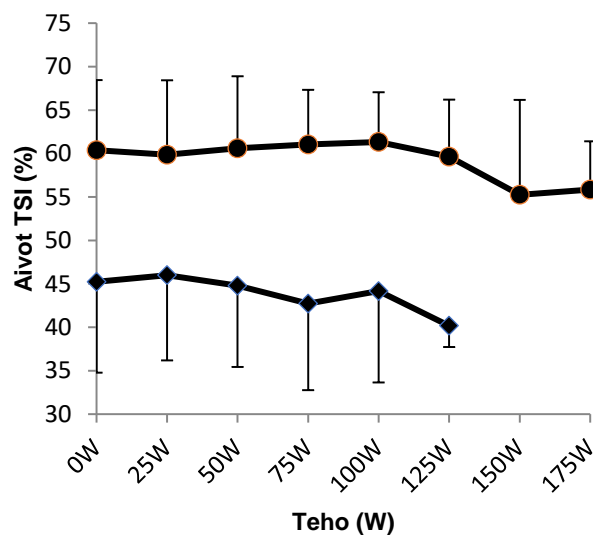
Jalkalihaksen TSI% p-arvo 0W 0.62, 25W 0.46, 50W 0.46, 75W 0.54, 100W 0.45, 125W 0.52



Käsilihaksen TSI% p-arvo 0W 0.026, 25W 0.007, 50W 0.004, 75W 0.001, 100W 0.001



Aivojen TSI% p-arvo 0W 0.007, 25W 0.017, 50W 0.002, 75W 0.001, 100W 0.001, 125W 0.017



7 Pohdinta

Tutkimuksessa havaittiin, että fibromyalgiaa sairastavien potilaiden saavuttama maksimaalinen teho polkupyöräergometritestissä oli merkittävästi alhaisempi kuin muuten vastaaviin kontrollihenkilöihin nähden. Näiden henkilöiden sekä absoluuttinen että rasvattomaan painoon suhteutettu maksimaalinen hapenottokyky oli myös

merkittävästi alhaisempi kuin kontrolliryhmällä, viitaten siihen, että fibromyalgialla on merkittävä rooli henkilöiden rasituksensiedossa.

Tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä eroja MAP- tai SVR_i -tuloksissa ryhmien välillä. Tämä voisi viitata siihen, että verisuonten vastus koko kehon tasolla ei ollut merkittävässä roolissa erojen muodostamisessa. Varmoja johtopäätöksiä ei kuitenkaan voida tästä tehdä, koska kovatehoisen nousevatehoisen kuormituksen aikana paikallinen verenvirtaus lihaksissa poikkeaa merkittävästi systeemisen verenkierron virtauksesta, esimerkkinä vähemmän aktiiviset alueet, kuten viskeraalielimet.

Ryhmien lähtötaso hengityselinten suhteen olivat vastaavat, ja rasituksen aikaiset tulokset SpO_2 -tasossa säilyivät vastaavina. Tämä viittaisi siihen, että kaasujenvaihto ei asettanut minkäänlaisia rajoitteita hapen kuljettamiselle lihaksiin.

Sydämen toiminnassa ei havaittu merkittävää eroa ryhmien välillä, koska CO ja CO_i olivat vastaavia, samoin CPO ja CPO_i . Täten voidaan ajatella, että fibromyalgia ei vaikuta systeemisen O_2 :n kuljettamiseen liikunnan aikana heikentävästi. Toisaalta $\Delta CO/\Delta VO_2$ käyrä on jyrkempi FM-potilailla kuin kontrolliryhmällä, joka viittaisi, että ryhmien välillä saattaa olla eroa happautumisessa, ja rasituksen kasvaessa sydämen kuormitus lisääntyy enemmän kuin kontrolliryhmällä.

Kudosten deoksihemoglobiinipitoisuuksissa ei havaittu merkitseviä eroja ryhmien välillä. Ryhmien välillä ei ollut tilastollista eroa, mutta viitettä oli yksittäisten kuormien kohdalla eroista, joka toistui sekä yläraaja- että jalkalihaksen kuormissa. Maksimivaiheen merkitsevään eroon ei ollut viitettä. Aivojen osalta eroa ei selkänä saatu myöskään osoitettua – tutkimuksessa tuntemattomasta syystä FM-potilailla aivojen deoksihemoglobiinipitoisuus nousi rasituksen aikana, kun taas koehenkilöillä se kuitenkin laski. Tulos voisi selittyä todennäköisesti pienellä otoskoolla. Kudosten saturaatioindeksin mittauksissa tilastollisia eroja ei työskentelevässä jalkalihaksessa havaittu, mutta merkkejä yksittäisillä tehoalueilla oli havaittavissa, että asialla voi olla merkitystä suorituksen kannalta. Levossa olleen yläraajalihaksen ja aivojen osalta tilastollisesti merkitseviä eroja saatiin kaikilla tehoalueilla. Koska kudosten saturaatioindeksi kuvaa suoraan happautuneen hemoglobiinin määrää kudoksessa, voitaneen epäillä, että FM-potilailla kudosten happautumisessa on eroja terveisiin verrokkeihin nähden.

8 Johtopäätökset

Tutkittuani tuloksia terveillä verrokeilla ja fibromyalgiaa sairastavilla, löysin eroa tutkittavien ryhmien välillä niin maksimaalisessa hapenottokyvyssä kuin myös absoluuttisen tehon tuottamisessa rasituksen aikana. Fibromyalgiaa sairastavilla henkilöillä on heikompi maksimaalinen suorituskky. Löydös tukee aiemmissa tutkimuksissa tehtyjä havaintoja. Lisäksi tutkimuksen aikana havaittiin, että kudosten happeutumisessa on eroa fibromyalgiaa sairastavien ja terveiden verrokkien välillä, etenkin tutkittaessa kudosten saturaatioindeksillä eri kudoksia. Tämä voi hyvin osaltaan selittää alentunutta rasituksen sietoa ja maksimisuorituskyvyn laskua. Toisaalta tutkimus ei kuitenkaan kerro syytä kudosten erilaiseen happeutumiseen. Tämän selvittämiseksi tarvitaan vielä lisätutkimusta. Pitää huomata, että tutkimuksen havainnot on tehty varsin pienellä otoskoolla (8 fibromyalgiahenkilöä ja 7 verrokkia). Isompi otoskoko voisi tuoda lisäarvoa tutkimukselle. NIRS-tutkimus tarjoaa varsin ainutkertaisen mahdollisuuden tarkastella tutkittavien ryhmien kudosten happeutumista ja verenvirtausta noninvasiivisesti.

Lähdeluettelo

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160Y172.
2. Geenen R, Jacobs JWG. Fibromyalgia. Diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Curr Opinion Anesthesiol.* 2001;14:533Y539.
3. Bardal, E., Olsen, T., Ettema, G., & Mork, P. (2013). Metabolic rate, cardiac response, and aerobic capacity in fibromyalgia: a case-control study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 42(5), 417-420. doi:10.3109/03009742.2013.767372

4. K.L. McIver et al. / Pain 120 (2006) 161–169168
5. Dinler, M., Diracoglu, D., Kasikcioglu, E., Sayli, O., Akin, A., Aksoy, C., . . . Berker, E. (2009). Effect of aerobic exercise training on oxygen uptake and kinetics in patients with fibromyalgia. *Rheumatology International*, 30(2), 281-284. doi:10.1007/s00296-009-1126-x
6. Gerdle B, ErnbergM, MannerkorpiK, Larsson B, Kosek E, Christidis N, et al. (2016) IncreasedInterstitial Concentrations of Glutamate and Pyruvate in Vastus Lateralis of Women with Fibromyalgia SyndromeAre Normalizedafter an Exercise Intervention – A Case-Control Study. PLoS ONE 11(10):e0162010.doi:10.1371/journal.pone.0162010
7. Shang, Y., Gurley, K., Symons, B., Long, D., Srikuea, R., Crofford, L. J., . . . Yu, G. (2012). Noninvasive optical characterization of muscle blood flow, oxygenation, and metabolism in women with fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, 14(6). doi:10.1186/ar4079
8. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Fluss E, Sarzi-Puttini P, MacfarlaneGJ(2014) The prevalence offibromyalgia in thegeneral population - a comparison of the American college of rheumatology 1990, 2010 and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol* 67(2):568–75
9. Queiroz LP (2013) Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 17(8):356
10. Smythe HA (1972) Non-articular rheumatism and the fibrositis syndrome. In: Hollander JL, McCarty DJ Jr (eds) *Arthritis and allied conditions*, 8th edn. Lea & Febiger, Philadelphia, PA, pp 874–84
11. Smythe HA, Moldofsky H (1977) Two contributions to understanding of the “fibrositis” syndrome. *Bull Rheum Dis* 28(1): 928–31
12. HäuserW, ThiemeK, TurkDC(2010) Guidelinesonthemanagement of fibromyalgia syndrome—a systematic review. *Eur J Pain* 14(1):5–10
13. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Panopalis P, Menard H, Shir Y, Wolfe F (2012) The 2010 American college of rheumatology fibromyalgia survey diagnostic criteria and

symptom severity scale is a valid and reliable tool in a French speaking fibromyalgia cohort. *BMC Musculoskelet Disord* 13:179

14. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D et al (2008) EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 67(4):536–41

15. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB et al (2004) Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 50(3):944–52

16. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R (1996) Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 26(3):605–11

17. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL (2006) Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 54(5):1682–6

18. Markkula R, Jarvinen P, Leino-Arjas P, Koskenvuo M, Kalso E, Kaprio J (2009) Clustering of symptoms associated with fibromyalgia in a Finnish twin cohort. *Eur J Pain* 13(7):744–50

19. Perrot S, Russell IJ (2014) More ubiquitous effects from nonpharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: a meta-analysis examining six core symptoms. *Eur J Pain* 18(8):1067–80

20. Ursini F, Naty S, Grembiale RD (2011) Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int* 31(11):1403–8

21. Kim CH, Luedtke CA, Vincent A, Thompson JM, Oh TH (2012) Association of body mass index with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res* 64(2): 222–8

22. Senna MK, Sallam RA, Ashour HS, Elarman M (2012) Effect of weight reduction on the quality of life in obese patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol* 31(11):1591–7

23. Valkeinen H, Häkkinen A, Alen M, et al. Physical fitness in postmenopausal women with fibromyalgia. *Int J Sports Med*. 2008;29:408Y413.

24. Mannerkorpi K. Physical activity and body functions in patients with fibromyalgia syndrome. *J Musculoskelet Pain*. 2009;17:287Y294.
25. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 2004;292:2388Y2395.
26. Laplaud, D., Hug, F., Grelot, L., 2006. Reproducibility of eight lower limb muscles activity level in the course of an incremental pedaling exercise. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 16, 158–166.
27. Ogata, H., Arimitsu, T., Matsuura, R., Yunoki, T., Horiuchi, M., Yano, T., 2007. Relationship between oxygenation in inactive biceps brachii muscle and hyper ventilation during leg cycling. *Physiological Research* 56, 57–65.
28. Subudhi AW, Dimmen AC, Roach RC. Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol*. 2007;103:177–183.
29. Verges S, et al. Cerebral perturbations during exercise in hypoxia. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* Apr 2012, 302 (8) R903-R916; DOI: 10.1152/ajpregu.00555.2011
30. Peltonen, Juha E., Donald H. Paterson, J. Kevin Shoemaker, Darren S. Delorey, Gregory R. Dumanoir, Robert J. Petrella, and John M. Kowalchuk. "Cerebral and Muscle Deoxygenation, Hypoxic Ventilatory Chemosensitivity and Cerebrovascular Responsiveness during Incremental Exercise." *Respiratory Physiology & Neurobiology* 169.1 (2009): 24-35. Web.
31. Peltonen, Juha E., Harriet Hägglund, Tiina Koskela-Koivisto, Anne S. Koponen, Jyrki M. Aho, Antti-Pekka E. Rissanen, J. Kevin Shoemaker, Aila Tiitinen, and Heikki O. Tikkanen. "Alveolar Gas Exchange, Oxygen Delivery and Tissue Deoxygenation in Men and Women during Incremental Exercise." *Respiratory Physiology & Neurobiology* 188.2 (2013): 102-12. Web.
32. Sahyoun, C., Floyer-Lea, A., Johansen-Berg, H., and Matthews, P. M. (2004). Towards an understanding of gait control: brain activation during the anticipation, preparation and execution of foot movements. *Neuroimage* 21, 568–575.

33. Duncan A, Meek JH, Clemence M, et al. Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phys Med Biol.* 1995;40(2):295–304
34. DeLorey DS, Kowalchuk JM, Paterson DH. Relationship between pulmonary O₂ uptake kinetics and muscle deoxygenation during moderate-intensity exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2003; 95(1):113–20.